

THESIS

MUNICH

1968

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE ANTIGENIZITÄT
VON TROPHOBLASTENZELLEN
DER MAUS

Karl Stürmer

✓



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. BICKENBACH

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE ANTIGENIZITÄT VON TROPHOBLASTENZELLEN
DER MAUS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Karl Stürmer
aus Bad Aibling

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. F. ZIMMER
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. BICKENBACH
Dekan:	Prof. Dr. F. MARGUTH

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.1968

M E I N E N E L T E R N

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	7
METHODIK	8
ERGEBNISSE	10
DISKUSSION	22
ZUSAMMENFASSUNG	25
LITERATURVERZEICHNIS	26

E I N L E I T U N G

Durch die Untersuchungen von WOODRUFF, von BILLINGHAM und SILVERS 1963, von SCHLESINGER, VON TYAN und COLE und von UHR und ANDERSON wurde geklärt, dass die Histoinkompatibilität zwischen fetalem und maternalem Gewebe auf den vom Vater stammenden genetischen Merkmalen beruht. So konnte WOODRUFF zum Beispiel zeigen, dass weibliche Kaninchen, die vor einer Schwangerschaft gegen das Gewebe der prospektiven Väter immunisiert wurden, Hauttransplantate von ihren 15 Tage alten Feten schneller abstiessen als nicht immunisierte Tiere.

Das immunologische System eines mütterlichen Organismus erkennt demnach auch in der Schwangerschaft das fetale Gewebe als "fremd" (WOODRUFF). Trotzdem wird aber die Frucht während der ganzen Schwangerschaft im mütterlichen Organismus toleriert.

Die Ergebnisse einer grossen Zahl von klinischen und experimentellen Untersuchungen zur Klärung des Schutzmechanismus, durch den die Frucht vor der immunologischen Zerstörung von Seiten der Mutter bewahrt wird, führten zu der Vorstellung, dass die Trophoblastenzellen keine Antigene besitzen (z. B. HASEK et al.; LANMAN et al. und WOODRUFF).

Diese Ansicht blieb aber nicht unwidersprochen. HULKA, HSU und BEISER fanden bei Wöchnerinnen am 4. Tag post partum gegen die fetalen Trophoblastenzellen gerichtete Antikörper und glaubten, dass diese bis zur Geburt von den vielen Trophoblastenzellen der placentaren Grenzschicht absorbiert würden.

Ausserdem haben SIMMONS und RUSSELL 1965 im Tierexperiment festgestellt, dass homolog transplantiertes Trophoblastengewebe nur dann toleriert wurde, wenn die Empfängertiere nicht gegen das Spendergewebe immunisiert waren.

Es besteht bis heute also noch keine Einigkeit in der Vorstellung über die antigene Natur des Trophoblastengewebes. Deshalb erschien es angezeigt, in weiteren Experimenten die homologe Histoantigenizität des Trophoblastengewebes zu prüfen.

M E T H O D I K

Wie bei anderen Untersuchungen über die immunologischen Eigenschaften des Trophoblastengewebes, das präparativ nicht zu gewinnen ist, wurden an dessen Stelle Blastocysten von Mäusen verwandt (z. B. GALTON; GOLDSTEIN et al.; KIRBY; RUNNER, SIMMONS et al.).

Vorversuche dienten der Ermittlung des günstigsten Transplantationsortes und Alters der Blastocysten. Dazu wurden die befruchteten Eizellen 54-58, 102-106 und 126-130 Stunden nach der Kopulation aus dem Genitaltrakt genommen.

In 40 Versuchen (28 bei Mäusen und 12 bei Ratten) erfolgte die Transplantation in die vordere Augenkammer und in 25 Versuchen (18 bei Mäusen und 7 bei Ratten) unter die Nierenkapsel.

Für die eigentlichen Untersuchungen wurden schliesslich 80-84 Stunden alte: Mäuseblastocysten des Inzuchtstammes NMRI (25-30 g) verwandt und Mäusen des Inzuchtstammes C 57 Black (20-25 g) unter die Nierenkapsel verpflanzt. In 76 solcher Transplantationen waren die Empfänger-tiere ohne vorherigen immunologischen Kontakt mit den Tieren des Spenderstammes (Versuchsreihe I), während sie in 47 Experimenten zuvor durch Hauttransplantate gegen die Histoantigene des Spenderstammes immunisiert waren (Versuchsreihe II).

Nach SNELL, FEKETE, HUMMEL und LAW findet die Begattung bei Mäusen und Ratten 6-9 Stunden nach Einbruch der Dunkelheit statt. Schleimpfröpfe in der Scheide sind ein Zeichen für eine kurz zuvor stattgefundene Kopulation. Deshalb wurden jeden Vormittag zur selben Zeit die weiblichen Versuchstiere auf "Plaques" untersucht.

Im Verlauf des 3. Tages nach der Kopulation haben die Blastocysten auf ihrer Wanderung zum Implantationsort bereits das cavum uteri erreicht, aber noch keinen festen Kontakt zur Mukosa aufgenommen. Sie lassen sich deshalb zu diesem Zeitpunkt ohne Schwierigkeit aus dem Uterus gewinnen; Das cavum uteri wurde am Tubenabgang mit einer Spritze punktiert, mit körperwarmer Ringerlösung ausgespült und die Spülflüssigkeit in einer Uhrglasschale aufgefangen. Daraus liessen sich die Blastocysten leicht unter dem Mikroskop bei Lupenvergrösserung mit einer Saugpipette isolieren. Um die Eizellen von allen anderen zellulären Elementen abzutrennen, wurden sie mehrmals in Ringerlösung (37°C) ausgewaschen.

Die Transplantationen fanden in einer Allgemeinnarkose statt. Zuerst

bekamen die Mäuse intraperitoneal Nembutal verabreicht (0,9 mg/10 g KG); dann erfolgte die Fortsetzung der Narkose je nach Bedarf mit Äther.

Nach der Lagerung der Tiere wurden die Flanken sorgfältig rasiert und desinfiziert, etwas unterhalb der letzten Rippe der Hautschnitt parallel zur Wirbelsäule angelegt und die darunterliegende Muskelschicht ebenfalls durchtrennt. Die Niere konnte so ohne Schwierigkeit herausluxiert werden. Dann wurde die Nierenkapsel mit einer Lanzette perforiert, die ausgezogene Spitze der mit Blastocysten beladenen Pipette an den Implantationsort geführt und beim Zurückziehen der Pipetteninhalt unter Setzung einer kleinen Quaddel entleert. Anschliessend wurde die Muskelschicht mit einer durchgreifenden Catgut-Naht geschlossen und die Haut geklammert.

Die Immunisierung der Empfängertiere erfolgte durch Hauttransplantation nach der von BILLINGHAM und SILVERS angegebenen Methode. Nach sorgfältiger Rasur der Rückenhaut und Desinfektion mit 80 %igem Äthylalkohol wurde die Haut mit einem "Härtemittel" ⁺⁾ bestrichen; dann konnte mit einem scharfen, kleinen Skalpell ein rechteckiges Stück Haut von knapp 1 qcm im Corium abpräpariert werden. In derselben Weise fand die Vorbereitung der Empfängertiere statt. Das entfernte Hautstück des Spenders wurde sofort in den Defekt des Empfängers gelegt und mit Seide an den 4 Ecken fixiert.

Alle Operationen erfolgten unter sterilen Bedingungen.

6 Tage nach der Transplantation kamen die Organe zur histologischen Untersuchung. Nach einwöchiger Fixierung in 5 %igem Formalin und Einbettung in Paraffin wurden 4 bis 6 μ dicke Präparate hergestellt und mit Hämalun und Eosin gefärbt.

+)	Gemisch aus:	Campher	5 g
		Rizinusöl	6 g
		Äther	50 ml
		Äthanol	50 ml
		Pyroxylin	8 ml

E R G E B N I S S E

Vor Beginn der eigentlichen Untersuchungen wurden zur Ermittlung des besten Transplantationsortes und -objektes 65 homologe Transplantationen fertilisierter Mäuse- und Ratteneier zum Teil in die vordere Augenkammer, zum Teil unter die Nierenkapsel vorgenommen. Die Tabelle I differenziert diese Experimente im einzelnen. In 6 Transplantaten (5 bei Mäusen und 1 bei Ratten) konnte eindeutig das Wachstum von Trophoblastenzellen festgestellt werden. Mit einer Ausnahme zeigten die histologisch untersuchten Präparate am Implantationsort und in seiner nächsten Umgebung keine Rundzellinfiltrate. Nur ein einziges Präparat wies vereinzelt mononucleäre Zellen auf.

Nach den orientierenden Vorversuchen wurden 79 homologe Transplantationen 80-84 Stunden alter, fertilisierter Mäuseeier des Inzuchtstammes NMRI unter die Nierenkapsel von Mäusen des Inzuchtstammes C 57 Black ausgeführt (Versuchsreihe I). Bei 30 Empfängertieren fanden sich in der Niere 6 Tage später dunkelrote, die Kapsel kugelig vorwölbende Tumoren mit einem Durchmesser von 1 bis 5 mm.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Präparate sah man in all diesen Fällen reichlich Trophoblastenzellen, die teils infiltrierend, teils verdrängend in das Nierenparenchym wuchsen und mit zytoplasmatischen Fortsätzen untereinander in Verbindung standen. Die Trophoblastenzellen bildeten so ein Netzwerk, dessen Zwischenräume mit Blut des Wirtes erfüllt waren. In 20 dieser Trophoblastentumoren hatte sich auch Embryoblastengewebe differenziert. Von den 30 Präparaten mit Keimgewebe einer Maus wiesen 9 minimale Rundzellinfiltrate auf, während die übrigen Fälle keine Zellinfiltrate zeigten (siehe Abbildung 1 bis 4 und Tabelle II).

In einer zweiten Versuchsreihe wurden in genau derselben Weise 47 im Blastulastadium befindliche 80-84 Stunden alte Mäuseeier des Inzuchtstammes NMRI unter die Nierenkapsel von Tieren des Inzuchtstammes C 57 Black transplantiert (Versuchsreihe II). Diesmal handelte es sich aber um Empfängertiere, die alle durchschnittlich 14 Tage vor der Implantation der Ova Hauttransplantate des Spenderweibchens bekamen und damit gegen die Histoantigene der Spendertiere immunisiert waren. Die Abstossung des Hauttransplantates, die in der Regel nach 12 Tagen stattfand, wurde als ein Beweis der Immunisierung betrachtet. Auch in dieser Versuchsreihe kam es im Verlauf von 6 Tagen zur Ausbildung von Trophoblastentumoren, und zwar in 18 Fällen, die im Durchschnitt aber etwas kleiner erschienen ($1/2 - 3$ mm) als die Trophoblastentumoren der nicht immunisierten Tiere ($1-5$ mm). Die Farbe dieser Tumo-

TABELLE I

Zusammenfassung der Ergebnisse der homologen Transplantate der orientierenden Vorversuche

Spender - Empfänger	Implantations- ort	Alter der Ova	Alter der Transplantate	Zahl der Transplantate	Zahl der mikroskopischen Untersuchungen	Präparate mit Trophoblasten- zellen	zelluläre Reaktion um Trophoblasten- zellen	"Angerate" = Zahl der Trophoblasten- tumoren	
								Zahl der transplantierten Ova	Zahl der transplantierten Ova
Maus - Maus	Niere	2 und 4 Tage	7-14 Tage	18	6	2	1 Präparat mit vereinzelt Rundzellen	1	9
	vordere Augenkammer	4 Tage	10-19 Tage	28	8	3	keine		
Ratte - Ratte	Niere	5 Tage	11 Tage	7	1	1	keine	1	19
	vordere Augenkammer	5 Tage	10 Tage	12	-	-	-		
Gesamtzahl				65	15	6			

Zur histologischen Untersuchung gelangten nur Präparate mit einem makroskopisch positiven Befund.

ren war, im Gegensatz zu den dunkelroten Tumoren der nicht immunisierten Tiere, überwiegend milchig weiss.

Die mikroskopische Untersuchung dieser Transplantate ergab in 18 Tumoren den Nachweis von Trophoblastenzellen. Von diesen wiesen 9 Tumoren zusätzlich Embryoblastengewebe auf, das stets von Trophoblastenzellen eingeschlossen war. Im Gegensatz zu den Transplantaten der nicht immunisierten Tiere fanden sich hier in 17 der 18 Trophoblastentumoren Rundzellinfiltrate, die fast immer mehr oder minder grosse nekrotische Bezirke aufwiesen und zusätzlich von Leukozyten und deren Fragmente durchsetzt waren. Dieses mikroskopische Bild entspricht dem einer typischen "Zweitreaktion" bei immunisierten Empfängern, wie sie von WOODRUFF beschrieben wurde (Abbildung 5 bis 8 und Tabelle II). Bei dem Präparat ohne Rundzellinfiltration erfolgte die Herausnahme schon am 3. Tag nach der Transplantation, da das Empfänger-tier intercurrent erkrankt war.

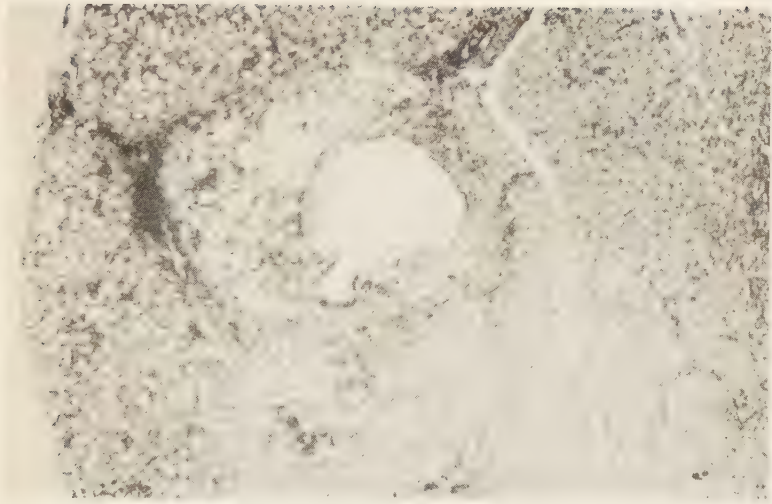


ABBILDUNG 1

Homologes Transplantat (ohne vorausgegangene Immunisierung). 9 1/2 Tage alter Keim einer Maus im Nierenparenchym mit Embryoblast; umgeben von synzytialen Trophoblastenzellen. Zwischenräume mit Blut erfüllt. Keinerlei zelluläre Reaktion.

Fbg. HE; Vergr. 32 x

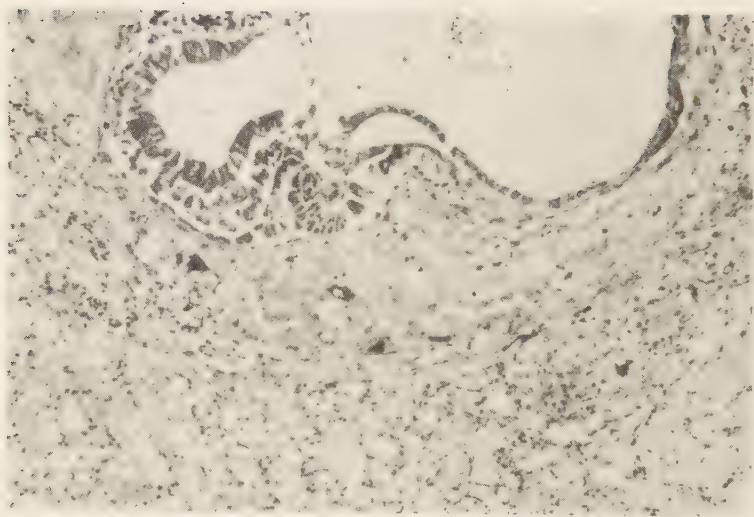


ABBILDUNG 2

Abbildung 1 im Detail.
Fbg. HE; Vergr. 100 x

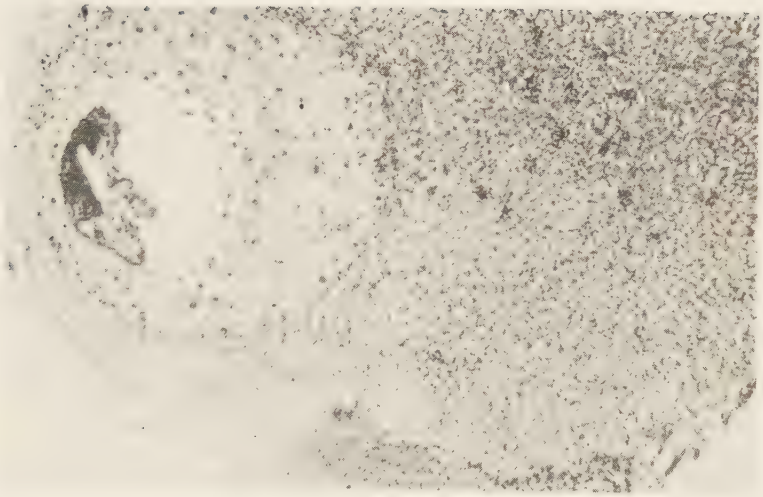


ABBILDUNG 3

Homologes Transplantat (ohne vorausgegangene Immunisierung). 9 1/2 Tage alter Keim einer Maus im Nierenparenchym mit Embryoblast. Von Trophoblastenzellen umgeben. Zwischenräume von Blut erfüllt. Deutliche zelluläre Reaktion.

Fbg. HE; Vergr. 32 x

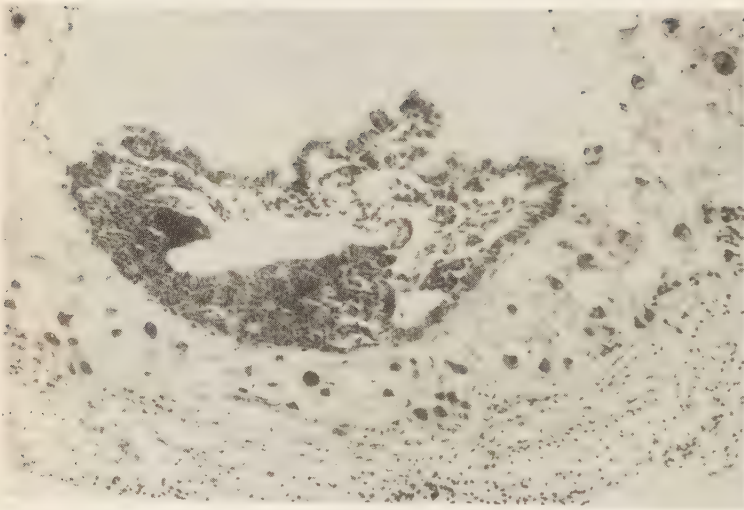


ABBILDUNG 4

Abbildung 3 im Detail.

Fbg. HE; Vergr. 100 x

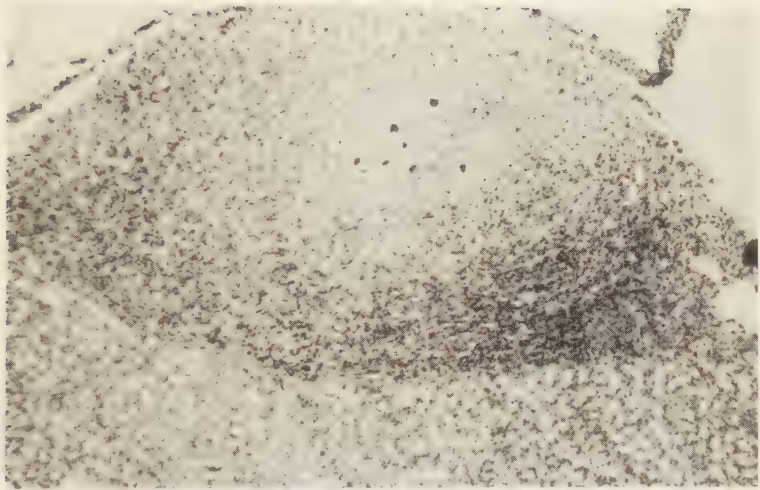


ABBILDUNG 5

Homologes Transplantat mit vorausgegangener Immunisierung des Empfängertieres. Komplex synzytialer Trophoblastenzellen. Umgebendes Gewebe zellig infiltriert.

Fbg. HE; Vergr. 25 x

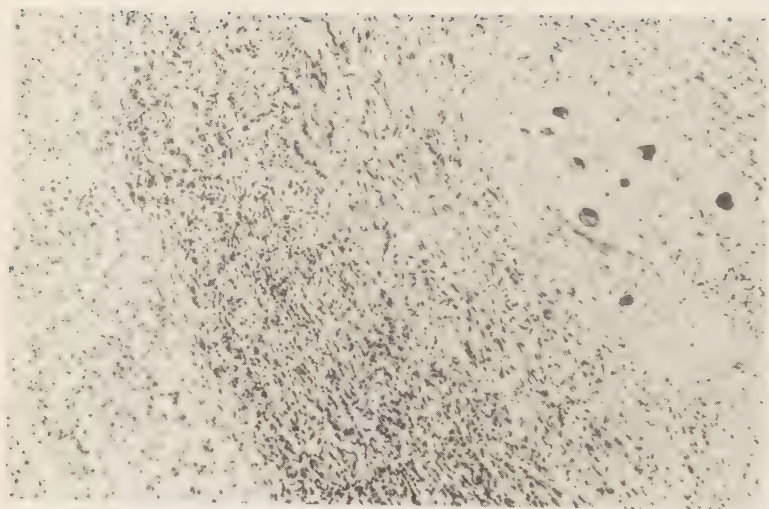


ABBILDUNG 6

Abbildung 5 im Detail
Fbg HE; Vergr. 100 x

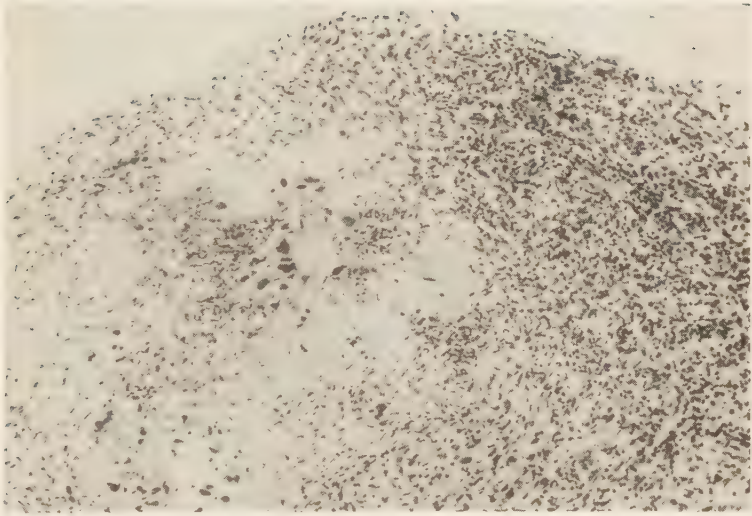


ABBILDUNG 7

Homologes Transplantat mit vorausgegangener Immunisierung des Empfängertieres. Vereinzelt Trophoblastenzellen neben nekrotischen Bezirken. Umgeben von einem zellig infiltrierten Gewebe.

Fbg. HE; Vergr. 100 x

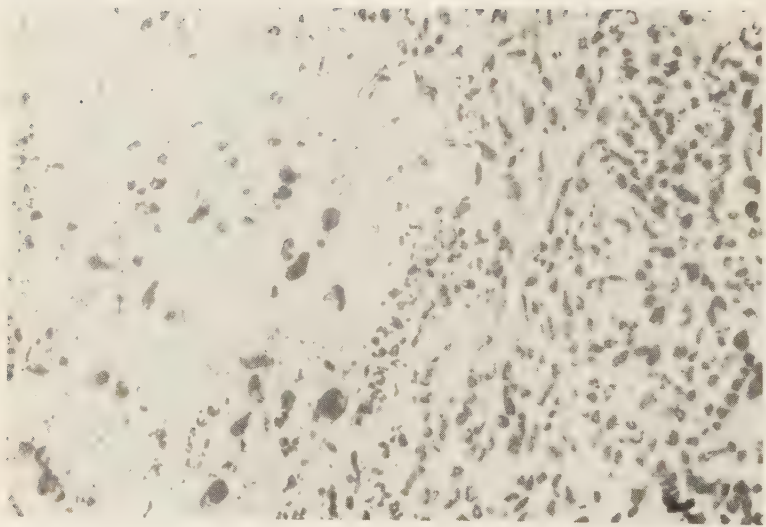


ABBILDUNG 8

Abbildung 7 im Detail. Zellinfiltration: Makrophagen, Lymphozyten
schiedener Grösse, Plasmazellen, sowie Leukozyten und deren Fra-
mente.

Fbg. HE; Vergr. 250 x

TABELLE II

Ergebnisse der homologen Transplantationen fertilisierter, 80-84 Stunden alter Mäuseeier (NMRI) unter die Nierenkapsel von Mäusen (C 57 Black) ohne vorherige Sensibilisierung (Versuchsreihe I) und mit vorheriger Sensibilisierung (Versuchsreihe II).

		Versuchsreihe I	Versuchsreihe II
Zahl der Transplantate		79	47
Mikroskopischer Befund der Präparate mit Keimgewebe einer Maus	Präparate mit Trophoblasten	10	9
	Präparate mit Tropho- und Embryoblasten	20	9
	Gesamtzahl	30	18
	Präparate mit zellulärer Reaktion	9	17
	Präparate ohne zellulärer Reaktion	21	(1)
	Bild der zellulären Reaktion	vereinzelt Rundzellen	meist dichte Rundzellinfiltrate mit vielen Leukozyten und deren Fragmente
	Reaktionstyp	Erstreaktion	Zweitreaktion
Präparate ohne Keimgewebe		49	29
Makroskopischer Befund der Tumoren	Farbe der Tumoren	dunkelrot	überwiegend milchig weiss
	Durchmesser der Tumoren	1 bis 5 mm	1/2 bis 3 mm

D I S K U S S I O N

Die Frage nach der Antigenizität des Trophoblastengewebes ist noch ungeklärt (z.B. BILLINGHAM und SILVERS 1963; LANMAN; ZIMMER und PARKS). In der Einleitung wurde auf die widersprechenden Auffassungen hingewiesen. Einmal lässt eine Reihe von experimentellen Untersuchungen den Schluss zu, dass die Trophoblastenzellen zumindest keine Isoantigene besitzen (HASEK et al.; LANMAN et al.; WOODRUFF), andererseits sprechen die Arbeiten von HULKA, HSU und BEISER und von SIMMONS und RUSSELL für die Existenz von Antigenen in Trophoblastenzellen.

Bei den beschriebenen Untersuchungen wurde der Nachweis einer Rundzellinfiltration am Implantationsort als Beweis für eine immunologische Reaktion im Gewebe benutzt. BILLINGHAM und SILVERS, MEDAWAR, sowie WAKSMAN konnten zeigen, dass Infiltrationen von mononukleären Zellen am Ort einer Transplantation tatsächlich Ausdruck einer Immunreaktion sind, in deren Verlaufes zur Destruktion des Transplantates kommt. Ausserdem gibt die histologische Untersuchung Hinweise für eine immunologische Zweitreaktion, die nach der Transplantation von Gewebe in vorher spezifisch immunisierten Empfängertieren auftritt. In solchen Fällen findet man neben den mononukleären Zellen reichlich Leukozyten oder deren morphologische Destruktionsprodukte (WOODRUFF).

Die Ermittlung der besten Versuchsobjekte und -bedingungen erfolgte in Vorversuchen. Beim Vergleich der "Angehrate" von homologen Eizellentransplantaten zeigte sich, dass bei gleicher Technik Mäuseeizellen häufiger zum Wachstum kamen als Rattenova. Die "Angehrate" betrug für die Mäuseova 1 : 9 und für die Rattenova 1 : 19. Dabei handelte es sich nur um eine grobe Orientierung, deren Aussagewert durch die kleine Zahl der Experimente eingeschränkt ist. Diese Beobachtungen deckten sich aber mit den Erfahrungen von KIRBY.

Für die Wahl von 80-84 Stunden alten Ova waren im wesentlichen technische Gesichtspunkte bei deren Gewinnung ausschlaggebend. Es stellte sich nämlich heraus, dass die "Angehrate" offenbar unabhängig vom Alter der fertilisierten Eizelle ist (siehe Tabelle I). Die Gewinnung von jüngeren Eizellen ist technisch schwieriger, da sie aus den Tuben zu erlangen hat. Zur Befreiung der Ova vor dem 3. Tag nach der Kopulation müssen die Tuben zerstört werden. Dabei bereitet die exakte Trennung der Eizellen von Zelldetritus Schwierigkeiten. Es besteht nämlich die Gefahr, dass andere Gewebspartikel des Spendertieres mit implantiert werden, die dann für eine immunologische Reaktion verantwortlich sein könnten. Am 3. Tag nach der Kopulation kann die Eizelle bereits aus dem

cavum uteri ausgespült werden. In der Spülflüssigkeit wurden dann ausser Ova fast keine Zellelemente gefunden. Gelegentlich waren Erythrozyten vorhanden, die aber keine Histio- sondern nur Blutgruppenantigene besitzen und deshalb bei einer möglichen Verunreinigung keinen Effekt hätten (WOODRUFF). Durch mehrmaliges Auswaschen der Ova kamen bei der beschriebenen Technik nur hochgereinigte Eizellen zur Transplantation.

Als Testorgan wurde schliesslich die Niere gewählt. In der vorderen Augenkammer können sich keine immunologischen Reaktionen abspielen, da durch fehlende Gefässversorgung ein Kontakt der implantierten Gewebsantigene mit dem immunologischen System des Empfängers nicht möglich ist (MEDAWAR).

Die Beobachtung von geringen Rundzellinfiltraten in einem Drittel aller untersuchten Trophoblastenzelltumoren bei nicht immunisierten Mäusen stellt einen nicht übersehbaren Hinweis auf eine, wenn auch nur geringe, immunologische Reaktion dar. Diese immunologische Reaktion kann nur durch das Gewebe der implantierten Eizellen verursacht sein. Durch 8 methodisch identische Kontrollversuche, bei denen die Injektionsflüssigkeit keine Eizellen enthielt und die mikroskopische Untersuchung keine zelluläre Reaktion ergab, wird diese Auffassung unterstützt.

Auf Grund der Untersuchungen der ersten Versuchsreihe (siehe Tabelle II) muss demnach angenommen werden, dass die Transplantation von fertilisierten Eizellen zu einer immunologischen Reaktion führen kann. Diese ist nur durch genetische Unterschiede der beiden verwendeten Mäusestämme zu erklären. Eine spezifische Immunisierung der Empfängertiere, z.B. durch Hauttransplantate der Spender, müsste deshalb die immunologische Reaktion gegen die transplantierten Eizellen im Sinne einer "Zweitreaktion" herausfordern und verstärken.

Diese Überlegungen führten zu einer zweiten Versuchsreihe, in der mit derselben Technik Mäuseeier des Stammes NMRI Mäusen des Stammes C 57 Black implantiert wurden, die vorher durch Hauttransplantate gegen die Histioantigene der Spendertiere immunisiert waren. Dabei stellte sich heraus, dass, abgesehen von einer Ausnahme, alle angegangenen Trophoblastenzelltumoren zum Teil heftige immunologische Gewebsreaktionen aufwiesen. In 14 von 18 Präparaten fanden sich ausserdem reichlich destruktive Formen von Leukozyten und 12 mal Nekrosen als morphologisches Zeichen einer immunologischen "Zweitreaktion" (WOODRUFF).

Die Trophoblastentumoren von nicht immunisierten Empfängertieren unterschieden sich von jenen immunisierter Tiere schliesslich schon makroskopisch. Handelte es sich bei der Transplantation von Eizellen um

den ersten Kontakt von Spendergewebe mit dem Empfänger, so wurden diese Tumoren grösser (1-5 mm) als im zweiten Kontakt (1/2 - 3 mm). Im ersten Fall war die Farbe ausnahmslos dunkelrot, im zweiten meist milchig weiss.

Durch die vorherige Immunisierung der Empfängertiere wird eine offenbar teilweise verborgene Antigenizität des transplantierten Gewebes deutlich.

Solche immunologischen Reaktionen können durch Histoantigene hervorgerufen werden, die entweder in den Trophoblastenzellen, in den embryonalen Anteilen oder in beiden Gewebsanteilen vorhanden sind. Die embryonalen Anteile der Blastocyste können dann für die immunologische Reaktion eine Rolle spielen, wenn sie nicht vollständig von Trophoblastenzellen umgeben sind.

Zur Klärung der Frage nach der Lokalisation der Antigene wurde versucht, Unterschiede in der immunologischen Reaktion zwischen Präparaten zu finden, die nur Trophoblastenzellen aufwiesen und solchen, die dazu auch embryonale Anteile besaßen. Dabei stellte sich aber kein Unterschied heraus. Rundzellinfiltrate wurden bei Implantaten, die nur Trophoblastenzellen erkennen liessen ebensooft und im selben Ausmasse gefunden wie bei jenen Präparaten, in denen sich sowohl Embryoblasten- als auch Trophoblastengewebe entwickelt hatte.

Daraus ergibt sich kein Hinweis für die Annahme, dass das embryonale Gewebe allein Ursache der immunologischen Reaktion sein könnte und die Trophoblasten keine Antigene besitzen.

Die Beobachtung von Rundzellinfiltraten bei Präparaten, die lediglich Trophoblastenzellen aufweisen, könnte möglicherweise damit erklärt werden, dass im Verlauf einer Antigen-Antikörper-Reaktion zwischen Transplantat und Wirt zuerst alle immunologisch potenten Zellen zerstört werden, während die Trophoblastenzellen auf Grund ihres Mangels an Antigenen überleben können.

Die kritische Würdigung der Ergebnisse der beschriebenen Transplantationen von fertilisierten Mäuseeiern ergibt keinen Beweis dafür, dass Trophoblastenzellen keine Antigene besitzen, wie von anderen Autoren angenommen wird (z.B. HASEK et al ; LANMAN et al. und WOODRUFF). Die Verwendung von fertilisierten Eizellen "in Ermangelung" reinen Trophoblastengewebes, lässt im Transplantationsexperiment keine Aussage über das spezifische immunologische Verhalten der Trophoblastenzellen zu.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei der Untersuchung homologer Transplantate von Blastocysten bei nicht immunisierten und immunisierten Mäusen wurde festgestellt, dass es bei immunisierten Tieren in einem Drittel der Fälle zu vereinzelt Rundzellinfiltraten als Ausdruck einer immunologischen Reaktion kam. Im Gegensatz dazu zeigten, abgesehen von einer Ausnahme, alle Transplantate bei immunisierten Tieren reichlich Rundzellinfiltrationen mit Leukozytenreaktion im Sinne einer immunologischen Zweitreaktion.

Daraus wurde der Schluss gezogen: Transplantierte Blastocysten enthalten Antigene. Die Möglichkeit, dass Trophoblasten antigene Potenzen besitzen, kann nicht ausgeschlossen werden. Ein Beweis dafür ist aber nicht erbracht.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BILLINGHAM, R.E. and W.K. SILVERS:
Transplantation of tissues and cells.
The Vistar Institute Press Philadelphia 1961
2. BILLINGHAM, R.E. and W.K. SILVERS:
Sensitivity to homografts of normal tissues and cells.
Ann. Rev. Mikrobiol. 17 (1963) 531-564
3. GALTON, M. :
Parent-offspring homograft relationship in sheep.
Transplant. 3 (1965) 39-43
4. GOLDSTEIN, M. and H. BAXTER:
Fetal tissue homografts.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 78 (1958) 564-569
5. HASEK, M., V. HASKOVA, A. LENGEROVA and M. VOJTISKOVA:
Mother-foetus immunological relationship as an exceptional homograft model.
Ciba Foundation Symp., editors: Wolstenholme G. and M. P. Cameron Churchill, London 1962
Transplant. 118-137
6. HULKA, J. F., K. C. HSU and S. M. BEISER:
Antibodies to trophoblasts during postpartum period.
Nature (Lond.) 191 (1961) 510.
7. KIRBY, D. R. S. :
Development of mouse eggs beneath kidney capsule.
Nature (Lond.) 187 (1960) 707
8. KIRBY, D. R. S. :
Reciprocal transplantation of blastocysts between rat and mice.
Nature (Lond.) 194 (1962) 785
8. KIRBY, D. R. S. :
Development of mouse blastocyst transplanted to spleen.
J. Reprod. Fertil. 5 (1963) 1-12
10. KIRBY, D. R. S. :
The development of mouse blastocysts transplanted to the cryptorchid and scrotal testis.
J. Anat. (Lond.) 97 (1963) 119-130

11. LANMAN, J. T.:
Transplantation immunity in mammalian pregnancy;
mechanisms of fetal protection against immunologic
rejection.
J. Pediat. 66 (1965) 525-540
12. LANMAN, J. T., J. DINERSTEIN and S. FIKRIG:
Homograft immunity in pregnancy: lack of harm to
fetus from sensitization of mother.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 99 (1962) 706-716
13. MEDAWAR, P. B.:
Immunity to homologous grafted skin; III. The fate of
skin homografts transplanted to the brain, to subcu-
taneous tissues, and to the anterior chamber of the
eye.
Brit. J. exp. Path. 29 (1948) 58-69
14. RUNNER, M.: The development of mouse eggs in the anterior cham-
ber of the eye.
Anat. Rec. 98 (1947) 1-13
15. SCHLESINGER, M.:
Uterus of rodents as site for manifestation of trans-
plantation immunity against transplantable tumors.
J. nat. Cancer Inst. 28 (1962) 927.
16. SCHLESINGER, M.:
Serological studies of embryonic and trophoblastic
tissues of the mouse.
J. Immunol. 93 (1964) 255
17. SIMMONS, R. L. and P. S. RUSSELL:
Antigenicity of mouse trophoblast.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 99 (1962) 717-732
Amer. J. Obstet. Gynec. 85 (1963) 583.
18. SIMMONS, R. L. and P. S. RUSSELL:
Histocompatibility antigens in transplanted mouse eggs.
Nature 208 (1965) 698-699
19. SNELL, G. D., FEKETE, E., HUMMEL, K. P. and LAW, L. W.:
The relation of mating, ovulation and the oestrus
smear in the time of day.
Anat. Rec. 76 (1940) 39-54
20. TYAN, M. L. and L. J. COLE:
Development of transplantation isoantigens in the mouse
embryo plus trophoblast.
Transplant. Bull. 30 (1962) 326/136

21. UHR, J. W. and S. C. ANDERSON:
The placenta als homotransplant.
Nature (Lond.) 194 (1962) 1292
22. WAKSMAN, B. H. :
Delayed hypersensitive reactions: a growing class
of immunologic phenomena.
J. Allergy 31 (1960) 468-475
23. WOODRUFF, M. F. A. :
Transplantation immunity and immunological prob-
lem of pregnancy.
Proc. Roy. Soc. B 148 (1953) 68-75
24. WOODRUFF, M. F. A. :
The transplantation of tissues and organs.
Springfield, III, Chales, C. Thomas, Publisher,
p. 93 (1960)
25. ZIMMER, F. und J. PARKS:
Die Schwangerschaft als immunologisches Problem.
I.
Fortschr. Med. 85, 22 (1967) 973-979
26. ZIMMER, F. und J. PARKS:
Die Schwangerschaft als immunologisches Problem.
II.
Fortschr. Med. 85, 23 (1967) 1013-1020

Herrn Prof. Dr. W. Bickenbach danke ich für die Übernahme des Korreferates; weiterhin für die grosszügige Bereitstellung von Untersuchungsmaterial und des Labors an seiner Klinik.

Herrn Priv.-Doz. Dr. F. Zimmer danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die mir gegebene Unterstützung im Verlauf der Arbeit.

Meinen Dank auch Herrn Dr. Hagmann für die Anfertigung der mikroskopischen Aufnahmen.

L E B E N S L A U F

Am 10. Januar 1940 wurde ich als 3. Kind des Spenglermeisters Max Stürmer und seiner Ehefrau Anna in Bad Aibling geboren. Von 1946 an besuchte ich die Volksschule in Ostermünchen (Oberbayern) und trat 1952 in die Oberrealschule Rosenheim ein, an der ich im Sommer 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Seit Mai 1962 studiere ich an der Universität München. Im ersten Semester belegte ich Philosophie, wechselte dann zur Naturwissenschaftlichen Fakultät über und begann im Sommersemester 1963 mit dem Studium der Medizin. Im Oktober 1963 bestand ich die naturwissenschaftliche und im April 1965 die ärztliche Vorprüfung. Mit dem Staatsexamen am 16. 12. 1968 beendete ich mein Studium.

